

## بررسی ارتباط نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) و حجم متوسط پلاکتی (MPV) با نفروپاتی دیابتی

فرناز عنصری<sup>۱</sup>، میناکبری راد<sup>۲</sup>، مریم عمادزاده<sup>۳</sup>، علی مرادی<sup>۴</sup>، محمدجواد مجاهدی<sup>۵</sup>، علیرضا شریعتی<sup>۲</sup>، محمدعلی یعقوبی<sup>۵\*</sup>

### چکیده

**مقدمه:** نفروپاتی دیابتی علت اصلی ایجاد بیماری کلیه مرحله آخر (ESRD) در بیماران دیابتی است. تا کنون مارکرهای التهابی متعددی مرتبط با نفروپاتی دیابتی شناخته شده‌اند و شناسایی اندکس‌هایی با اندازه‌گیری آسان و در دسترس ضرورت دارد. این مطالعه با هدف بررسی ارتباط میان نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) و حجم متوسط پلاکتی (MPV) با نفروپاتی دیابتی انجام گردید. **روش‌ها:** این مطالعه مقطعی در سال‌های ۱۴۰۰ الی ۱۴۰۱ در کلینیک بیماری‌های غدد و داخلی بیمارستان قائم (عج) شهر مشهد انجام گردید. بیماران مبتلا به دیابت نوع دو براساس نتایج آزمایش‌ها، به دو گروه مبتلا به نفروپاتی (آلبومین ادراری بیشتر از ۳۰ mg/24h یا GFR کمتر ۶۰) و بدون نفروپاتی تقسیم شدند. مشخصات دموگرافیک و نتیجه آزمایشات بیماران بین دو گروه مقایسه شد. **یافته‌ها:** مجموعاً ۱۰۰ بیمار، شامل ۵۰ بیمار با و ۵۰ بیمار دیابتی بدون نفروپاتی دیابتی مورد مطالعه قرار گرفتند. مبتلایان به نفروپاتی دیابتی به شکل معنی‌داری مسن‌تر بوده، مدت زمان طولانی‌تری از تشخیص دیابت آنها گذشته بود و فشار خون آنها نیز بالاتر بود ( $P < 0/05$ ). توزیع جنسیت، قد، وزن و BMI در بیماران دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P > 0/05$ ). شمارش مطلق نوتروفیل در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P = 0/141$ ). اما MPV، درصد نوتروفیل و نهایتاً NLR در مبتلایان به نفروپاتی، به شکل معنی‌داری، بیشتر از بیماران بدون نفروپاتی بود ( $P < 0/05$ ). **نتیجه‌گیری:** براساس یافته‌های این مطالعه، درصد نوتروفیل و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در بیماران دیابتی مبتلا به نفروپاتی دیابتی بالاتر از بیماران دیابتی فاقد نفروپاتی دیابتی است.

واژگان کلیدی: دیابت، نفروپاتی دیابتی، NLR، MPV

۱- دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- واحد توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان قائم، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴- مرکز تحقیقات عوارض پیوند کلیه، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۵- مرکز تحقیقات سندرم متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

\*نشانی: مشهد، خیابان احمد آباد، بیمارستان قائم (عج)، گروه داخلی تلفن: ۰۵۱۳۸۰۱۲۷۴۲، پست الکترونیک: yaghoubima@mums.ac.ir

## مقدمه

دیابت نوع دو شایع‌ترین نوع دیابت در بالغین با شیوع در حال افزایش است. تخمین زده می‌شود که رقم مبتلایان به دیابت تا سال ۲۰۴۵ به ۷۸۳ میلیون نفر خواهد رسید [۱]. دیابت کنترل نشده می‌تواند منجر به عوارض ماکروواسکولار (بیماری‌های عروق کرونر، مغزی و محیطی) و میکروواسکولار (مثل چشمی و عصبی و کلیوی) گردد [۲].

نفروپاتی دیابتی مهم‌ترین علت بروز بیماری مزمن کلیه (CKD)، بیماری کلیوی مرحله آخر (ESRD)، و بیماری مزمن کلیه نیازمند پیوند است [۳]. آسیب شناسی ایجاد نفروپاتی در بیماران دیابتی، با التهاب مرتبط است. تاکنون شاخص‌های التهابی متعددی همچون اینترلوکین‌های ۱، ۶، ۸ و نیز TGF- $\beta$ 1 در ارتباط با نفروپاتی دیابتی شناخته شده‌اند [۴]؛ اما اندازه‌گیری آنها به صورت متداول آسان نیست؛ لذا شناسایی شاخص‌هایی با اندازه‌گیری آسان و در دسترس ضروری به نظر می‌رسد.

در سال‌های اخیر نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) (Neutrophil/Lymphocyte ratio) به عنوان یک نشانگر پاسخ التهابی سیستمیک و یک پیشگویی کننده مستقل در موربیدیته‌های ماژور، مرگومیر و بقاء طولانی مدت بسیاری از شرایط بالینی شناخته شده است [۵، ۶]. علاوه بر این، شواهد موجود نشان دهنده ارتباط این شاخص با نفروپاتی و رتینوپاتی دیابتی است [۷، ۸].

علاوه بر التهاب، شرایط پروترومبیک نیز در دیابت گزارش شده است [۹]. حجم متوسط پلاکتی (MPV) (Mean Platelet Volume) به عنوان شاخصی برای ارزیابی اندازه پلاکت و منعکس کننده عملکرد و فعالیت پلاکت است. در مقایسه با پلاکت‌های کوچکتر، پلاکت‌های بزرگتر معمولاً فعالیت متابولیک و آنزیمی بیشتری داشته و میزان بالاتری از ترمبوکسان A2، ترومبوگلوبولین b و مولکول‌های چسبندگی آزاد می‌کنند [۱۰، ۱۱]. براساس مطالعات قبلی MPV بالا به عنوان عامل خطر محتمل برای بعضی از حوادث عروقی مانند بیماری عروق محیطی، بیماری عروق کرونر، سکته قلبی و ایسکمی مغزی است [۱۲-۱۴].

تا کنون ارتباط میان تغییرات شاخص‌های خونی در شرایط و جمعیت‌های متفاوت با بروز بیماری‌ها و عوارض مختلف، از جمله دیابت و عوارض آن، مورد مطالعه قرار گرفته است [۱۵-۱۷] و اغلب مطالعات بر روی شاخص‌های مرتبط با نوتروفیل و لنفوسیت (مانند NLR) متمرکز بوده و پژوهش‌های مرتبط با شاخص‌های پلاکتی،

به ویژه MPV، آنهم در ایران، محدود هستند. در این مطالعه بر آن شدیم تا ارتباط میان NLR و MPV با نفروپاتی دیابتی را بررسی نماییم.

## روش‌ها

مطالعه مقطعی حاضر با نمونه‌گیری در دسترس در سال‌های ۱۴۰۰ الی ۱۴۰۱ در کلینیک بیماری‌های غدد بیمارستان قائم (عج) دانشگاه علوم پزشکی مشهد و با کد اخلاق IR.MUMS.MEDICAL.REC.1399.321 مورد تأیید و اجرا قرار گرفته است. معیارهای ورود به مطالعه شامل: ابتلا به دیابت نوع دو با سن بیش از ۱۸ سال (تشخیص براساس علایم بالینی و بررسی‌های آزمایشگاهی توسط پزشک متخصص غدد) و رضایت آگاهانه جهت ورود به مطالعه بود. بیماران با عفونت ادراری فعال، سندرم نفروتیک به علتی غیر از دیابت، مصرف استروئید، اختلال مزمن قلبی و کبدی و کلیوی، بیماری‌های اتوایمونی، لکوسیتوز، لکوپنی، بدخیمی، اختلال هماتولوژیک پروليفراتیو از مطالعه خارج شدند.

به منظور جمع آوری اطلاعات از چک لیستی استفاده شد که شامل اطلاعات دموگرافیک، فشار خون سیستول و دیاستول، سابقه بیماری‌های زمینه‌ای و داروهای مصرفی (برای دیابت و فشار خون)، مصرف سیگار، نتایج آزمایش‌ها شامل آزمایش کامل خون (CBC)، پروفایل قند (قند خون ناشتا، HbA1C) و چربی (تری‌گلیسرید، کلسترول، LDL و HDL) و آزمایش‌های سنجش عملکرد کلیوی (اوره، کراتینین، میکروآلبومین اوری) و محاسبه eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate) بود.

وزن تمامی افراد حاضر در مطالعه با استفاده از ترازوی دیجیتال (Seca, Germany) در صبح و متعاقب ۶ ساعت ناشتایی و با حداقل پوشش اندازه‌گیری شد. قد افراد در حالت ایستاده در صبح و بدون کفش اندازه‌گیری شد و نمایه توده بدن (BMI) محاسبه گردید. فشار خون با استفاده از مانومتر جیوه‌ای و بعد از ۱۵ دقیقه استراحت و طی ۲ نوبت با فاصله ۵ دقیقه اندازه‌گیری و میانگین دو نوبت ثبت شد.

نمونه خون بیماران جهت اندازه‌گیری اوره و کراتینین و سایر یافته‌های آزمایشگاهی در وضعیت ناشتا (حداقل برای ۱۲ ساعت) به میزان پنج میلی‌لیتر از ورید براکیال گرفته شد. قند پلاسمای ناشتا (FPG)، HbA1C و پروفایل چربی با استفاده از کیت (Pars-Azmoon Co., Iran) اندازه‌گیری شد. یافته‌های به دست آمده از آزمایش CBC بیماران (شامل شمارش گلبول‌های قرمز، سفید، و پلاکت، میزان هموگلوبین، حجم

## یافته‌ها

در این پژوهش مجموعاً ۱۰۰ بیمار دیابتی شامل ۵۰ بیمار با و ۵۰ بیمار بدون نفریوپاتی دیابتی مورد مطالعه قرار گرفتند. متوسط سن شروع دیابت در کل بیماران  $۷,۳۴ \pm ۵۲,۳۱$  سال و مدت بیماری دیابت در این بیماران به‌طور متوسط  $۴/۲۴ \pm ۷/۵۹$  بود. توزیع جنسیت، قد، وزن، و BMI در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت (جدول ۱). مبتلایان به نفریوپاتی دیابتی به شکل معنی‌داری مس‌تر بوده و مدت زمان طولانی‌تری از تشخیص دیابت آنها گذشته بود (در هر دو مورد  $P < ۰/۰۰۱$ ).

مصرف سیگار در بیماران دچار نفریوپاتی دیابتی، به شکل معنی‌داری بیشتر بود ( $P = ۰/۰۱۴$ ) به گونه‌ای که بیش از نیمی از این بیماران مصرف سیگار را ذکر می‌کردند. رتینوپاتی دیابتی نیز در بیماران دچار نفریوپاتی به شکل معنی‌داری بیشتر بود ( $P < ۰/۰۰۱$ ) اما شیوع بیماری قلبی و سابقه خانوادگی مثبت ابتلا به دیابت در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P > ۰/۰۰۵$ ). مصرف انسولین، متفورمین و مهارکننده‌های ACE و نیز ARB‌ها در مبتلایان به نفریوپاتی دیابتی به شکل معنی‌داری بیشتر بود ( $P < ۰/۰۰۱$ )؛ اما میان مصرف سایر دسته‌های دارویی و ابتلا به نفریوپاتی دیابتی، رابطه معنی‌داری وجود نداشت ( $P > ۰/۰۰۵$ ).

متوسط پلاکتی (MPV)، شمارش و درصد لنفوسیت و نوتروفیل، و نیز نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) نیز اندازه‌گیری شد. آزمایش ادرار صبحگاهی از نظر میکروآلبومینوری (ACR) جهت بررسی نفریوپاتی دیابتی انجام شد. دفع آلبومین ادراری بیشتر از  $۳۰ \text{ mg}/24\text{h}$  یا GFR کمتر از  $۶۰ \text{ ml}/\text{min}$  به‌عنوان وجود نفریوپاتی نظر گرفته شد. میزان GFR نیز با استفاده از فرمول CKD-EPI محاسبه گردید [۱۸]. بیماران دیابتی به دو دسته با و بدون نفریوپاتی دیابتی تقسیم شدند.

با توجه به داده‌های حاصل از مطالعه Kahraman و همکاران [۱۹] که در آن میانگین NLR در دو گروه نرم‌آلبومینوری و میکروآلبومینوری به ترتیب  $۱/۹ \pm ۰/۹$  و  $۲/۶ \pm ۱/۰$  گزارش شده بود و با در نظر گرفتن آلفای  $۰/۰۵$  و بتا  $۰/۲$ ، حداقل حجم نمونه در هر گروه برابر با ۳۰ نفر محاسبه شد، و در نهایت در هر گروه ۵۰ نفر وارد مطالعه شدند.

داده‌های جمع‌آوری شده با نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۳) تحلیل و ارتباط بین متغیرهای کیفی مختلف با استفاده از آزمون‌های آماری مجذور کای یا دقیق فیشر سنجیده شد. برای نرمال یا غیر نرمال بودن توزیع داده‌های کمی از آزمون آماری کولموگروف-اسمیرنوف استفاده شد. از آزمون آماری تی مستقل برای مقایسه متغیرهای کمی با توزیع نرمال و از آزمون آماری من-ویتنی در موارد توزیع غیر نرمال استفاده شد. تجزیه و تحلیل آماری چند متغیره با رگرسیون لجستیک برای متغیرهایی با اختلاف میانگین آماری معنی‌دار در دو گروه انجام شد. سطح معنی‌داری  $P < ۰/۰۰۵$  در نظر گرفته شد.

جدول ۱- میانگین مشخصات و ویژگی‌های دموگرافیک بیماران مورد مطالعه به تفکیک گروه آنها

P value	میانگین $\pm$ انحراف معیار / میانه (چارک اول-چارک سوم)		متغیر
	بدون نفریوپاتی	مبتلا به نفریوپاتی	
$< ۰/۰۰۱^*$	$۵۶/۰۶ \pm ۶/۳۶$	$۶۴/۰۴ \pm ۷/۴۰$	سن (سال)
$۰/۱۹۷^*$	$۷۸/۳۰ \pm ۱۱/۲۵$	$۷۵/۵۰ \pm ۱۰/۳۰$	وزن (kg)
$۰/۲۰۱^*$	$۱۶۷/۷۲ \pm ۸/۰۲$	$۱۶۵/۷۰ \pm ۷/۶۸$	قد (cm)
$۰/۹۳۴^{**}$	$۲۷/۱۳ (۲۴/۳۰-۷۵/۳۸)$	$۲۷ (۲۴/۹۲-۳۰/۰۱)$	BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )
$< ۰/۰۰۱^{**}$	۵ (۶-۳)	۱۰/۵۰ (۱۳-۸)	مدت ابتلا به دیابت (سال)
$< ۰/۰۰۱^*$	$۱۱۵/۶ \pm ۱۱/۰۵$	$۱۳۵/۳۰ \pm ۸/۱۷$	فشار سیستولیک (mmHg)
$< ۰/۰۰۱^*$	$۷۴/۳۰ \pm ۸/۲۷$	$۸۴/۰۸ \pm ۱۲/۳۶$	فشار دیاستولیک (mmHg)
$۰/۳۰۹^{\#}$	۲۷ (%۵۴)	۳۲ (%۶۴)	سابقه خانوادگی دیابت
$۰/۵۰۹^{\#}$	۱۳ (%۲۶)	۱۶ (%۳۲)	بیماری قلبی
$۰/۰۱۴^{\#}$	۱۴ (%۲۸)	۲۶ (%۵۲)	استعمال سیگار
$< ۰/۰۰۱^{\#}$	۳۱ (%۶۲)	۵۰ (%۱۰۰)	سابقه رتینوپاتی

\* آزمون آماری تی مستقل \*\* آزمون آماری من ویتنی  $^{\#}$  مجذور کای

بیماران مبتلا به نوروپاتی دیابتی دارای قند خون ناشتا، هموگلوبین A1C، و سطح اوره و کراتینین بالاتر و میزان HDL و GFR پایین تری بودند (جدول ۲).

جدول ۲- میانگین تست‌های آزمایشگاهی بیماران مورد مطالعه به تفکیک گروه آنها

P value	میانگین ± انحراف معیار / میانه (چارک اول-چارک سوم)		متغیر
	بدون نوروپاتی	مبتلا به نوروپاتی	
< ۰/۰۰۱ **	۹۹/۵۰ (۹۳-۱۱۰/۵۰)	۱۲۷ (۱۳۵,۵۰-۱۱۰)	قند خون ناشتا (mg/dL)
< ۰/۰۰۱ *	۶/۲۸ ± ۰/۳۸	۷/۶۶ ± ۰/۷۱	هموگلوبین A1C (%)
۰/۹۶۱ *	۱۹۵,۵۰ ± ۱۵/۶۵	۱۹۵/۷۲ ± ۲۷/۷۱	تری گلیسرید (mg/dL)
۰/۹۳۷ **	۱۹۰ (۱۶۱/۲۰۷-۵۰/۵۰)	۱۹۰,۵۰ (۱۵۶/۲۱۲-۷۵/۲۵)	کلسترول (mg/dL)
< ۰/۰۰۱ **	۵۰ (۵۵-۴۰/۲۵)	۳۸/۵۰ (۴۰-۳۶/۷۵)	HDL (mg/dL)
۰/۹۲۰ **	۹۷/۵۰ (۷۹/۱۱۱-۷۵/۷۵)	۹۱/۵۰ (۸۰/۱۰۲-۷۵)	LDL (mg/dL)
< ۰/۰۰۱ **	۳۰ (۳۲-۲۷/۲۵)	۵۰ (۳۲/۹۰-۲۵)	اوره (mg/dL)
< ۰/۰۰۱ **	۰/۹۰ (۰/۱-۸۰/۱۰)	۳/۶۵ (۱/۳-۱۰/۹۲)	کراتینین (mg/dL)
< ۰/۰۰۱ *	۸۵/۸۰ ± ۱۲/۸۰	۱۶/۴۸ ± ۶/۴۰	ml/min GFR

\* آزمون آماری تی مستقل \*\* آزمون آماری من ویتنی

به شکل معنی‌داری بیشتر بود ( $P < ۰/۰۰۱$ ). اختلاف شمارش مطلق نوتروفیل در دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P = ۰/۱۴۱$ ). NLR و نسبت میانگین حجم پلاکتی به نسبت لنفوسیت (MPV/L ratio) در مبتلایان به نوروپاتی دیابتی، به شکل معنی‌داری از بیماران بدون نوروپاتی بیشتر بوده است ( $P < ۰/۰۰۱$ ).

میانگین شاخص‌های مختلف تست کامل خون (CBC) به تفکیک در بیماران با نوروپاتی و بدون نوروپاتی مقایسه گردید (جدول ۳). شاخص‌های مرتبط با هموگلوبین در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشتند ( $P > ۰/۰۰۵$ ). اما MPV در مبتلایان به نوروپاتی به شکل معنی‌داری بیشتر بود. درصد لنفوسیت و شمارش لنفوسیت در گروه نوروپاتی به شکل معنی‌داری کمتر بود ( $P < ۰/۰۰۱$ )؛ از طرفی درصد نوتروفیل در گروه نوروپاتی

جدول ۳- میانگین شاخص‌های تست خون بیماران مورد مطالعه به تفکیک گروه آنها

P value	میانگین ± انحراف معیار / میانه (چارک اول-چارک سوم)		شاخص
	بدون نوروپاتی	مبتلا به نوروپاتی	
۰/۴۵۲ *	۴/۲۰ ± ۰/۵۱	۴/۱۳ ± ۰/۴۶	شمارش گلبول قرمز (mil/ $\mu$ L)
۰/۷۲۷ *	۱۲/۵۵ ± ۱/۴۶	۱۲/۴۵ ± ۱/۴۵	هموگلوبین (mg/dL)
۰/۷۸۴ **	۸۱/۵۰ (۸۵-۷۹)	۸۱ (۷۹/۸۴-۷۵)	متوسط حجم گلبولی (fL)
۰/۲۵۶ **	۲۵۰ (۱۹۷/۳۴۰-۲۵)	۲۶۰ (۳۵۱-۲۰۰/۲۵)	شمارش پلاکت (1000/ $\mu$ L)
< ۰/۰۰۱ **	۸/۱۰ (۷/۸-۸۷/۴۲)	۱۰/۰۵ (۹/۱۱-۷۰)	MPV (fL)
۰/۷۷۸ **	۶ (۸-۵)	۶ (۷-۷-۵/۵۰)	شمارش گلبول سفید (1000/ $\mu$ L)
< ۰/۰۰۱ **	۳۵/۶۵ (۳۱/۴۰-۲۷)	۲۷,۸ (۳۲-۱۹)	درصد لنفوسیت (%)
< ۰/۰۰۱ **	۲۰۹۰ (۱۷۲۵/۲۸۴۲-۶۲)	۱۴۰۰ (۲۱۰۷-۱۱۳۵)	شمارش لنفوسیت (در هر $\mu$ L)
< ۰/۰۰۱ **	۵۵ (۵۹-۵۱/۳۲)	۶۲/۷۵ (۵۴/۷۳-۷۵/۵۰)	درصد نوتروفیل (%)
۰/۱۴۱ **	۳۴۷۸ (۲۷۷۰/۴۲۴۲-۶۲/۵۰)	۳۷۵۷/۵۰ (۳۰۴۲/۴۷۵۳-۷۵/۲۵)	شمارش نوتروفیل (در هر $\mu$ L)
< ۰/۰۰۱ **	۱/۴۶ (۱/۱-۲۸/۸۹)	۲/۳۰ (۱/۳-۷۱/۹۳)	NLR
< ۰/۰۰۱ **	۲۲/۴۳ (۲۰/۲۵-۵۵/۳۲)	۳۸/۳۳ (۳۲/۵۱-۸۶/۳۶)	نسبت میانگین حجم پلاکتی به نسبت لنفوسیت (MPV/L ratio)

\* آزمون آماری تی مستقل \*\* آزمون آماری من ویتنی

در ادامه ارتباط بین MPV و NLR با ابتلا به بیماری قلبی و رتینوپاتی دیابتی نیز سنجیده شد (جدول ۴). نتایج این مقایسه نشانگر آن بود که میانه متغیرهای مذکور ارتباط معنی‌داری با ابتلا به بیماری قلبی ندارد ( $P > 0.05$ )؛ اما میانه MPV و NLR هر دو در بیماران دچار رتینوپاتی دیابتی به شکل معنی‌داری بیشتر از بیماران بدون رتینوپاتی بود ( $P < 0.05$ ).

با توجه به معنی‌دار بودن تعدادی از متغیرهای زمینه‌ای (سن، سیگار، فشار خون، مدت دیابت) بین دو گروه، این متغیرها در مدل رگرسیون لجستیک وارد شدند تا اثرگذاری آنها بر MPV و NLR مشخص شود. نتایج رگرسیون نشان داد که هیچ یک از متغیرهای فوق‌الذکر به‌عنوان مخدوشگر روی نتیجه MPV و NLR اثرگذار نبودند ( $P > 0.05$ ).

جدول ۴- میانگین شاخص‌های تست خون بیماران مورد مطالعه به تفکیک ابتلا به بیماری قلبی و رتینوپاتی دیابتی

P value *	میانه (چارک اول-چارک سوم)		شاخص
	بدون بیماری قلبی (n= ۷۱)	دچار بیماری قلبی (n= ۲۹)	
۰/۳۱۶	۹/۰۰ (۸/۹-۱/۹۰)	۹/۵۰ (۸/۱۱-۱۵)	(fL) MPV
۰/۴۴۲	۱/۸۱ (۱/۲-۳۲/۴۴)	۱/۸۲ (۱/۲-۶۱/۲۳)	NLR
P value *	میانه (چارک اول-چارک سوم)		شاخص
	بدون رتینوپاتی دیابتی (n= ۱۹)	دچار رتینوپاتی دیابتی (n= ۸۱)	
< ۰/۰۰۱	۸/۱۰ (۷/۸-۸۰/۳۰)	۹/۶۰ (۸/۱۰-۳۰/۹۰)	(fL) MPV
۰/۰۰۶	۱/۳۷ (۱/۱-۲۸/۹۱)	۱/۸۶ (۱/۲-۵۳/۶۹)	NLR

\* آزمون آماری من ویننی

[۲۲، ۲۱]. در مطالعه حاضر نیز میانه MPV و NLR در بیماران دچار رتینوپاتی دیابتی به شکل معنی‌داری بیشتر از بیماران بدون رتینوپاتی بود. در مقابل، راستگوی Rastgoo Haghi و همکاران MPV در میان بیماران مبتلا به دیابت بالاتر از افراد سالم، و در بیماران با HbA1c بیشتر از ۷٪، به شکل معنی‌داری بیشتر از بیماران با HbA1c کمتر بود [۲۳]. در تضاد با این یافته‌ها، Mustafa Üñibol و همکاران نشان دادند که ارتباط معنی‌داری میان MPV و HbA1c وجود ندارد [۲۱].

متأنا لیز Juxiang Liu و همکاران نشان داد که هر سه شاخص NLR، MPV و PDW (platelet cell distribution width) در بیماران دارای نفروپاتی دیابتی به شکل معنی‌داری بالاتر از بیماران مبتلا به دیابت بدون نفروپاتی است. این امر درباره مقایسه بیماران با و بدون رتینوپاتی نیز صدق می‌کرد. علاوه بر این، مطالعه فوق‌نشان داد که MPV ارتباطی قوی با شدت رتینوپاتی دارد؛ حال آن‌که NLR ارتباطی نزدیک و قوی با درجه نفروپاتی دیابتی دارد [۲۴]. یافته‌های گزارش شده توسط دو مطالعه فوق‌الذکر، هم‌راستا با نتایج مطالعه ما و یافته‌های

## بحث

در این مطالعه MPV، درصد نوتروفیل، NLR و نسبت میانگین حجم پلاکتی به لنفوسیت (MPV/L ratio) در مبتلایان به نفروپاتی به شکل معنی‌داری بیشتر از بیماران بدون نفروپاتی بود. رگرسیون لجستیک کماکان نشان دهنده تفاوت معنی‌دار بین دو گروه، پس از حذف اثر عوامل مخدوشگر بود. شاخص‌های مرتبط با هموگلوبین و همچنین شمارش مطلق نوتروفیل در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت.

Taichi Akase و همکاران نشان دادند که می‌توان از NLR به‌عنوان یک عامل خطر مستقل و معنی‌دار برای پیش‌بینی افت فیلتراسیون گلومرولی در بیماران مبتلا به دیابت استفاده نمود [۲۰]. همچنین، هم‌راستا با نتایج مطالعه حاضر، در مطالعه Chittawar و همکاران، NLR به‌عنوان یک پیشگویی‌کننده ارزان و مطمئن برای رتینوپاتی و نفروپاتی در بیماران دیابتی نوع دو مطرح گردید [۷].

در دو مطالعه نشان دادند که MPV در بیماران دیابتی عارضه‌دار به‌طور معناداری بیشتر از بیماران دیابتی غیر عارضه‌دار و بیماران غیر دیابتی و مرتبط با نفروپاتی دیابتی بود

مشابهی نشان دادند که استعمال سیگار یک عامل خطر مستقل برای بروز نفروپاتی در مبتلایان به دیابت است [۲۸]. با توجه به ماهیت مقطعی مطالعه حاضر، توصیه به انجام مطالعات آینده‌نگر به منظور بررسی دقیق‌تر روابط بین متغیرها، تغییرات شاخص‌های مورد بررسی، و اثر دقیق‌تر داروها بر شاخص‌های التهابی از جمله NLR و MPV را در طول زمان می‌شود.

### نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان دهنده فقدان تفاوت معنی‌دار در شاخص‌های مرتبط با هموگلوبین و همچنین شمارش مطلق نوتروفیل در بیماران با و بدون نفروپاتی دیابتی است؛ با این حال، مبتلایان به نفروپاتی دیابتی دارای MPV، درصد نوتروفیل و نهایتاً NLR بیشتری نسبت به بیماران بدون نفروپاتی بودند. شاید بتوان به عنوان ابزاری در دسترس به منظور غربالگری و یا شناسایی مبتلایان به نفروپاتی دیابتی، بهره برد.

### تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند هیچ‌گونه تعارض منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

### سپاسگزاری

این پژوهش برگرفته از پایان‌نامه پزشکی عمومی با کد ۹۹۰۴۶۸ و با حمایت مادی و معنوی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شده است. همچنین از واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان قائم جهت همکاری در این پژوهش تشکر و قدردانی می‌شود.

مطالعات پیشین است؛ البته ما در این مطالعه PDW و ارتباط آن با نفروپاتی دیابتی را بررسی نمودیم.

Heng Wan و همکاران نشان دادند که شیوع بیماری‌های قلبی-عروقی و نفروپاتی در چارک چهارم NLR، به شکل معنی‌داری بالاتر و احتمال بروز بیماری‌های قلبی-عروقی به میزان ۲۱٪ و احتمال وقوع نفروپاتی به میزان ۱۵۰٪ بیشتر بود. با این حال، برخلاف سایر مطالعات پیشین، ارتباط معنی‌داری میان شیوع رتینوپاتی دیابتی و NLR یافت نشد [۲۵]. مطالعه ما نشان داد که میانه MPV و NLR ارتباط معنی‌داری با ابتلا به بیماری قلبی ندارد. اما میانه MPV و NLR در بیماران دچار رتینوپاتی دیابتی به شکل معنی‌داری بیشتر از بیماران بدون رتینوپاتی بود.

Xu Chen و همکاران نشان دادند که در مبتلایان به نفروپاتی تعداد نوتروفیل‌ها و اندکس NLR به شکل معنی‌داری بیشتر و تعداد مونوسیت‌ها و اندکس PLR به شکل معنی‌داری کمتر بوده است [۲۶]. اما برخلاف این مطالعه، در مطالعه حاضر شمارش مطلق نوتروفیل تفاوت معنی‌داری میان مبتلایان به نفروپاتی و بیماران بدون نفروپاتی نداشت اما درصد نوتروفیل مبتلایان به نفروپاتی دیابتی به شکل معنی‌داری بیشتر بود.

نتایج تجزیه و تحلیل منحنی ROC در مطالعه Susmitha Chollangi و همکاران نیز نشان دهنده سطح زیر منحنی به ترتیب ۰/۶۹ و ۰/۶۱ برای NLR و RDW در پیش‌بینی میکروآلبومین اوری بود [۲۷]. در مطالعه ما ارتباط RDW با نفروپاتی مورد بررسی قرار نگرفت، اما ارتباط معنی‌داری میان شاخص‌های مرتبط با گلبول‌های قرمز و نفروپاتی دیده نشد.

هم‌راستا با سایر مطالعات پیشین، سابقه استعمال سیگار در بیماران دچار نفروپاتی دیابتی در مطالعه ما به شکل معنی‌داری بیشتر بود. مرور سیستماتیک و متاآنالیز Dan Liao و همکاران با ۹ مطالعه آینده‌نگر (شامل بیش از ۲۰۳ هزار بیمار) با نتیجه

### مآخذ

1. Atlas D. International diabetes federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2021; 33:2.
2. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clinical diabetes*. 2008; 26:77-82.
3. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, Coresh J, Donner J-A, Fogo AB, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *The Lancet*. 2017; 390:1888-917.
4. Lim AK, Tesch GH. Inflammation in diabetic nephropathy. *Mediators Inflamm*. 2012; 2012.
5. Rathod BD, Amle D, Khot RS, Prathipati KK, Joshi PP, Prathipati KK. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio as a predictor of disease severity

- and mortality in coronavirus disease 2019: Prospective study From Central India. *Cureus Journal of Medical Science*. 2022;14.
6. Song M, Graubard BI, Rabkin CS, Engels EA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Scientific Reports*. 2021; 11:464.
  7. Chittawar S, Dutta D, Qureshi Z, Surana V, Khandare S, Dubey TN. Neutrophil-lymphocyte ratio is a novel reliable predictor of nephropathy, retinopathy, and coronary artery disease in Indians with type-2 diabetes. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2017; 21:864.
  8. He X, Qi S, Zhang X, Pan J. The relationship between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and diabetic retinopathy in adults from the United States: results from the National Health and nutrition examination survey. *BMC ophthalmology*. 2022; 22:346.
  9. Isordia-Salas I, Galván-Plata ME, Leaños-Miranda A, Aguilar-Sosa E, Anaya-Gómez F, Majluf-Cruz A, et al. Proinflammatory and prothrombotic state in subjects with different glucose tolerance status before cardiovascular disease. *Journal of Diabetes Research*. 2014; 2014.
  10. Chu S, Becker R, Berger P, Bhatt D, Eikelboom J, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 8:148-56.
  11. Sikora J, Kostka B. Blood platelets as pharmacological model. *Post Biol Kom*. 2005; 232:561-70.
  12. Pereg D, Berlin T, Mosseri M. Mean platelet volume on admission correlates with impaired response to thrombolysis in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Platelets*. 2010; 21:117-21.
  13. Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, Tentschert S, Mannhalter C, Lalouschek W. Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke*. 2004; 35:1688-91.
  14. Zarmehri B, Rahmani S, Tafti FD, Foroughian M. Association of platelet count and mean platelet volume (MPV) index with types of stroke. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2020; 11:398.
  15. Luo W-J, Zhang W-F. The relationship of blood cell-associated inflammatory indices and diabetic retinopathy: a Meta-analysis and systematic review. *International journal of ophthalmology*. 2019; 12:312.
  16. Ebrahim H, Fiseha T, Ebrahim Y, Bisetegn H. Comparison of hematological parameters between type 2 diabetes mellitus patients and healthy controls at Dessie comprehensive specialized hospital, Northeast Ethiopia: Comparative cross-sectional study. *Plos one*. 2022; 17:e0272145.
  17. Assulyn T, Khamisy-Farah R, Nseir W, Bashkin A, Farah R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width as predictors of microalbuminuria in type 2 diabetes. *J Clin Lab Anal*. 2020; 34:e23259.
  18. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro III AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150:604-12.
  19. Kahraman C, Kahraman NK, Aras B, Coşgun S, Gülcan E. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and albuminuria in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Archives of Medical Science*. 2016;12:571-5.
  20. Akase T, Kawamoto R, Ninomiya D, Kikuchi A, Kumagi T. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictor of renal dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020; 14:481-7.
  21. Ünübol M, Ayhan M, Güney E. The relationship between mean platelet volume with microalbuminuria and glycemic control in patients with type II diabetes mellitus. *Platelets*. 2012; 23:475-80.
  22. Buch A, Kaur S, Nair R, Jain A. Platelet volume indices as predictive biomarkers for diabetic complications in Type 2 diabetic patients. *Journal of laboratory physicians*. 2017; 9:084-8.
  23. Rastgoo Haghi A, Seifrabiei M. Correlation between the Mean Platelet Volume and Blood Glucose Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Avicenna Journal of Clinical Medicine*. 2017; 24:158-63.
  24. Liu J, Liu X, Li Y, Quan J, Wei S, An S, et al. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, mean platelet volume, and platelet distribution width with diabetic retinopathy and nephropathy: a meta-analysis. *Biosci Rep*. 2018;38.
  25. Wan H, Wang Y, Fang S, Chen Y, Zhang W, Xia F, et al. Associations between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and diabetic complications in adults with diabetes: a cross-sectional study. *Journal of diabetes research*. 2020; 2020.
  26. Chen X, Wang Q, Li C. A retrospective analysis of hematologic parameters in patients with early diabetic kidney disease. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2022; 28:10760296221083681.
  27. Chollangi S, Rout NK, Patro S. A Study on Correlation of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Red Cell Distribution Width with Microalbuminuria in Type 2 Diabetes Mellitus. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2022; 70:11-2.
  28. Liao D, Ma L, Liu J, Fu P. Cigarette smoking as a risk factor for diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2019; 14:e0210213.

## The Relationship between Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) and Mean Platelet Volume (MPV) with Diabetic Nephropathy

Farnaz Onsori<sup>1</sup>, Mina Akbari Rad<sup>2</sup>, Maryam Emadzadeh<sup>3</sup>, Ali Moradi<sup>3</sup>, Mohammad Javad Mojahedi<sup>4</sup>, Alireza Shariati<sup>2</sup>, Mohammad Ali Yaghoubi<sup>5\*</sup>

1. Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2. Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3. Clinical Research Development Unit, Ghaem Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

4. Kidney Transplantation Complications Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

5. Metabolic Syndrome Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

### ABSTRACT

**Background:** Diabetic nephropathy is the main cause of end-stage kidney disease in diabetic patients. Several inflammatory markers related with diabetic nephropathy have been investigated so far. It is necessary to identify easily available and cost-effective indices. We aimed to determine the relationship between the neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume with diabetic nephropathy.

**Methods:** This cross-sectional study was performed from 2021 to 2022 in diabetes clinic of Ghaem hospital, Mashhad. Patients with type II diabetes were categorized into two groups: without and with nephropathy (urinary albumin excretion greater than 30 mg/24h or GFR less than 60). Patients' data, including demographic data, past medical and drug history and lab data were gathered and analyzed.

**Results:** In total, 100 diabetic patients including 50 with (mean age=64.04±7.40 years) and 50 without nephropathy (mean age=56.06±6.36 years), were studied. Patients with nephropathy were older, had a longer history of diabetes and a higher blood pressure ( $P < 0.05$ ). However, the distribution of gender, weight, height, and BMI was not significantly different the two groups ( $P > 0.05$ ). The absolute neutrophil count was not significantly different between the two groups ( $P > 0.05$ ), while the mean platelet volume, neutrophil% and neutrophil/lymphocyte ratio were significantly higher in patients with nephropathy ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** According to our findings, patients with diabetic nephropathy had higher mean platelet volume, neutrophil%, and neutrophil/lymphocyte ratios compared to diabetic patients without nephropathy.

**Keywords:** Diabetes, Diabetic Nephropathy, NLR, MPV

\* Department of Internal medicine, Ghaem Hospital, Ahmad-Abad Street, Mashhad, Iran. Tel: +985138012742, Email: yaghoubima@mums.ac.ir

